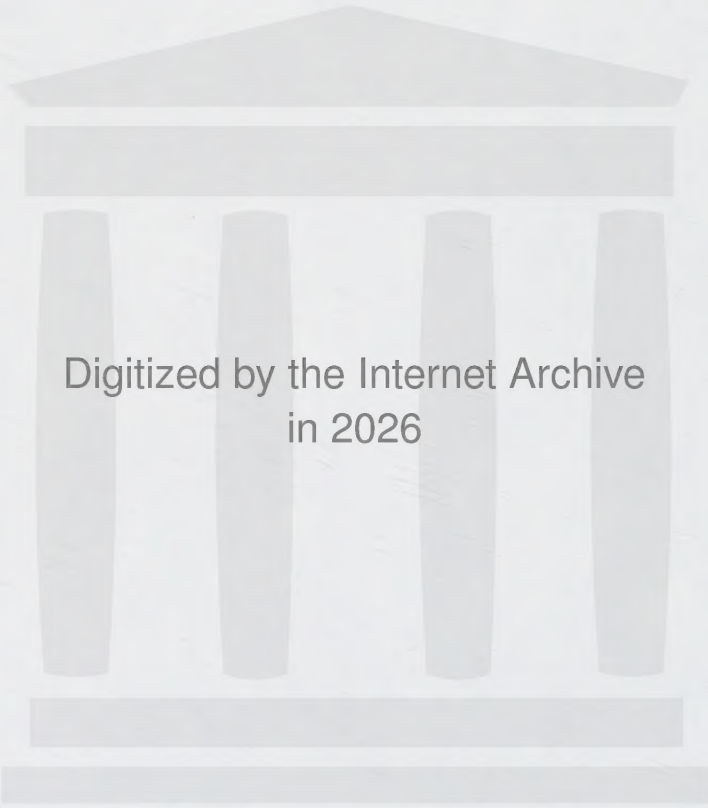


Der Einfluß der oralen Gabe
von 400 mg Pentoxifyllin
auf die Blutviskosität
bei Patienten mit peripheren
arteriellen Durchblutungsstörungen
Ein kritischer Vergleich
verschiedener Meßmethoden

Gerhard Moser

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. N. Zöllner

Der Einfluß der oralen Gabe von 400 mg Pentoxifyllin auf die Blutviskosität bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. Ein kritischer Vergleich verschiedener Meßmethoden.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Moser

aus
München

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.1981



Inhaltsverzeichnis

1. Theoretischer Teil
 - 1.1. Periphere arterielle Verschlusskrankheit
 - 1.1.2. Allgemeine Problematik der Therapie
 - 1.2. Physikalische Grundlagen
 - 1.2.1. Hagen-Poiseuillesches Gesetz
 - 1.2.2. Viskosität
 - 1.2.3. Homogene und inhomogene Flüssigkeiten
 - 1.3. Besondere Fließeigenschaften des Blutes
 - 1.3.1. Rheologisches Verhalten von Humanplasma
 - 1.3.2. Rheologisches Verhalten von Humanblut
 - 1.3.3. Beeinflussung der Fließeigenschaften des Blutes
 - 1.3.3.1. Hämatokrit
 - 1.3.3.2. Plasmafaktoren
 - 1.3.3.3. Aggregation der Blutzellen
 - 1.3.3.4. Fluidität der Erythrozyten
 - 1.4. Das Medikament Trental 400 (BL191)
 - 1.4.1. Chemie von Trental 400
 - 1.4.2. Pharmakologie
 - 1.4.3. Pharmakokinetik
 - 1.4.4. Biochemie
 - 1.4.5. Toxikologie
2. Methodik der Messungen
 - 2.1. Verfahren der Messungen
 - 2.2. Blutentnahme
 - 2.3. Hämatokrit
 - 2.4. Messung der Erythrozytenflexibilität nach Reid
3. Eigene Messungen und Auswertung
 - 3.1. Porensystem nach Reid

3.2. Hämatokritwerte

4. Andere Messungen, die gleichzeitig durchgeführt wurden

4.1. Viskoelastizitätsmessung

4.2. Viskositätsmessung mit dem Low-shear

4.3. Viskositätsmessung mit dem Brookfield-Rotationsviskosimeter

4.4. Auswertung und Diskussion

4.5. Auswertung mit Tabellen

4.5.1. Hämatokrit

4.5.2. Filtrationsmethode

4.5.3. Viskositätsmessungen mit dem Wells-Brookfield-Viskosimeter

4.5.4. Vergleich der beiden Präparate eines Patienten

5. Zusammenfassung

6. Literatur

1. Theoretischer Teil

1.1. Periphere arterielle Verschußkrankheit

Das führende Symptom ist die claudicatio intermittens, d.h. der nach mehr oder weniger langem Gehen auftretende Schmerz, welcher beim Stehenbleiben innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten verschwindet. In den überwiegenden Fällen ist die claudicatio intermittens das erste Symptom dieser Erkrankung. Risikofaktoren erster Ordnung sind Zigarettenrauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie, erhöhter Hämatokrit- und Fibrinogenspiegel. Risikofaktoren zweiter Ordnung sind Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, psychosozialer Streß, Übergewicht und Hyperurikämie. (1,2,3,4,5,6,7)

Für die Diagnostik ist ein angiologisches Untersuchungsprogramm erforderlich:

Anamnese: Risikofaktoren, Symptomatik

Inspektion: Hautfarbe, akrale Läsionen, Trophik, Palpation und Auskultation der Arterien sowie beidseitige Blutdruckmessung und Ratschowsche Lagerungsprobe. Aus dieser Untersuchung und der Erfragung der Gehleistung erfolgt die Stadieneinteilung nach Fontaine:

Stadium 1 Symptomlosigkeit. Stenosen und Verschlüsse sind jedoch angiographisch nachweisbar.

Stadium 2 claudicatio intermittens

Stadium 3 Ruheschmerz

Stadium 4 trophische Störungen, Nekrosen und Ulzerationen.

1.1.2. Allgemeine Problematik der Therapie

Ziel der Therapie sollte die Wiederherstellung physio-

logischer Gegebenheiten sein, d.h. die Lumeneröffnung thrombosierter oder stenosierter Gefäße. Diese ist auf chirurgischem Weg durch rekonstruktive Eingriffe, in einzelnen Fällen bei kurzstreckigen segmentalen Verschlüssen durch transluminale Dilatation nach Dotter, sowie schließlich internerseits durch eine Lysebehandlung möglich.

Bei allen therapeutischen Überlegungen ist zu berücksichtigen, daß die peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten zu den degenerativen Gefäßleiden mit Generalisations- und Progredienzneigung zu zählen sind, wobei vorwiegend eine kardiale Mitbeteiligung die Lebenserwartung nicht unerheblich reduziert.

Bei der konservativen Therapie ist folgendes zu beachten:

Das entscheidende pathophysiologische Geschehen bei Durchblutungsstörungen ist der reduzierte und damit vermindert nutritiv wirksame Blutfluß im Gebiet der Mikrozirkulation. Die Therapie mit Medikamenten zur Vasodilatation ist jedoch nicht unproblematisch, denn eine allgemeine gleichmäßige Gefäßerweiterung kann zu einer Steigerung des lokalen Blutvolumens nur dann führen, wenn gleichzeitig das Herzminutenvolumen zunimmt. Bei unverändertem Herzminutenvolumen kann das Stromzeitvolumen in einem Organ oder Gefäßgebiet nur dann gesteigert werden, wenn in einem anderen Gefäßgebiet gleichzeitig eine gleichgroße Verminderung des Stromzeitvolumens eintritt.

Die Verteilung der zirkulierenden Blutmenge wird über

Veränderungen der Strömungswiderstände bewerkstelligt. Je geringer der Strömungswiderstand in einem Gefäßgebiet, desto größer der Blutstrom dorthin, immer auf Kosten von Gebieten mit hohem Strömungswiderstand. Unter der Wirkung von Medikamenten, die den Gefäßtonus vermindern oder ganz nehmen, können gefäßgesunde Gebiete ihren Strömungswiderstand mehr verringern als Gebiete mit organischer Einengung der arteriellen Strombahn. Die Folge ist, daß der Blutstrom in Richtung des geringeren Widerstandes in gesunde, relativ mehr erweiterte Gefäßgebiete abgelenkt wird, und nach dem "Borrowing-Lending-Prinzip" die gefäßkranken Gebiete diese Luxusmehrdurchblutung bezahlen. Allgemeine Gefäßerweiterung ist, wenn es nicht zu einer kompensierenden Steigerung des Herzminutenvolumens kommt, immer von einer Senkung des zentralen Blutdrucks gefolgt. Diese zentrale Blutdrucksenkung wirkt sich in Gebieten mit arteriellen Obliterationen ganz besonders ungünstig aus. Mit dem Absinken des zentralen Blutdrucks wird das Druckgefälle zur Peripherie hin kleiner. Dies kann, solange reduzierfähige Widerstandsreserven in der Peripherie noch vorhanden sind, durch Zurücknahme derselben kompensiert werden. In gefäßkranken Gebieten sind diese Widerstandsreserven in der Peripherie aber schon mehr oder weniger verbraucht zur Kompensation des höheren Widerstandes im Obliterationsbereich und deshalb geringer als in gefäßgesunden Partien. Die Folge ist, daß in Gebieten, die von organischer Einengung der arteriellen Strom-

bahn betroffen sind, eine Verminderung des zentralen Blutdrucks meist nicht mehr ausreichend kompensiert werden kann, und deshalb eine allgemeine Gefäßerweiterung und die damit verbundene Blutdrucksenkung dort eine Blutstromvolumensenkung verursachen.

Es bleiben somit noch folgende Möglichkeiten offen: Durch systematisches Bewegungstraining kann die Ausbildung von Kollateralkreisläufen angeregt werden und dadurch die schlecht perfundierten Gebiete mit einem größeren Blutvolumen versorgt werden. Der andere Ausweg besteht darin, die Fließeigenschaften des Blutes zu verbessern, d.h. die Viskosität des Blutes herabzusetzen.

1.2. Physikalische Grundlagen

1.2.1. Hagen-Poiseuillesches Gesetz

Mit dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz wurde eine Formel gefunden, die das Volumen einer Flüssigkeit beschreibt, die laminar durch enge Röhren in einer definierten Zeit und bei definierten Druckbedingungen fließt. Eine laminare Strömung bedeutet, daß die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsschichten vom Rand eines Rohres zur Mitte hin kontinuierlich zunimmt.

$$V = t \cdot \frac{r^4 \cdot \pi}{8 \cdot \eta \cdot l} \cdot \Delta p$$

r	= Radius
l	= Länge des Rohres
η	= Viskositätskonstante
p	= Druckdifferenz

Das Gesetz gilt nur für homogene Flüssigkeiten, die mit laminarer Strömung durch starre Röhren fließen. Hieraus wird die bedingte Anwendbarkeit des Gesetzes auf den Organismus ersichtlich.

1.2.2. Viskosität

In einer Flüssigkeit, die ein Rohr laminar durchströmt, bewegen sich nicht alle Moleküle gleich schnell. Im Axialstrom sind sie am schnellsten, während ihre Geschwindigkeit abnimmt, je näher sie entlang der Wandung des Rohres fließen. Ihre physikalische Ursache hat diese Verlangsamung zur Peripherie hin in der Tatsache, daß der Verschiebung zweier benachbarter Flüssigkeitsschichten gegeneinander ein Widerstand entgegengesetzt ist. Dieser Widerstand wird als Viskosität oder innere Reibung bezeichnet.

Die Kraft, die nötig ist, die Viskosität einer Flüssigkeit zu überwinden, ist die Schubspannung oder Scherkraft. Sie wurde von Newton in folgender Gleichung definiert:

$$\tau = \eta \cdot F \cdot \frac{dv}{dn}$$

τ = Schubspannung
 η = Viskosität
 F = Fläche der gegenseitigen Berührung
 dv = Geschwindigkeitsdifferenz
 dn = Abstand der zwei Schichten

Der Quotient $\frac{dv}{dn}$ läßt sich auch als Schergeschwindigkeit γ bezeichnen. Setzt man γ in die Gleichung ein und löst sie nach η auf, so heißt es: $\eta = \frac{\tau}{F \cdot \gamma}$. Die Viskosität wird in Poise ausgedrückt. 1 P = 1 g/cm sec.

1.2.3. Homogene und inhomogene Flüssigkeiten

Früher glaubte man, daß alle Flüssigkeiten dem Gesetz genügen $\frac{\tau}{\gamma} = \text{konstant}$. Das besagt, daß mit der Veränderung der Schergeschwindigkeit sich die Scherkraft proportional ändert, die Viskosität also gleichbleibt. Derartige Flüssigkeiten bezeichnete man als Newtonsche Flüssigkeiten. Heute weiß man, daß es eine sehr große

Zahl von Flüssigkeiten gibt, die eine gekrümmte Fließkurve besitzen. Es sind dies vor allem Polymerschmelzen, Lösungen von Hochpolymeren und Suspensionen elastischer Partikel. Diese bezeichnet man als Nicht-Newtonsche Flüssigkeiten. Ihre Viskosität ist keine Stoffkonstante mehr, sondern von der Beanspruchung abhängig. Der bei verschwindender Beanspruchung vorhandene Anfangswert der Viskosität - er wird auch Nullviskosität genannt - bleibt zunächst in einem gewissen Schergeschwindigkeitsbereich konstant. Mit zunehmender Beanspruchung nimmt dann die Viskosität stark ab und nähert sich bei sehr hohen Schergeschwindigkeiten einem unteren Grenzwert.

Neben der gekrümmten Fließkurve unterscheiden sich die oben genannten Flüssigkeiten von den Newtonschen Flüssigkeiten rheologisch durch das Auftreten von elastischen Effekten. Deshalb werden sie häufig auch als "viskoelastische Flüssigkeiten" bezeichnet.

1.3. Besondere Fließeigenschaften des Blutes

Die Fließfähigkeit des Blutes ist abhängig von der Fließgeschwindigkeit, d.h. die Viskosität ist keine Konstante mehr, sondern von verschiedenen Einflüssen abhängig.

1.3.1. Rheologisches Verhalten von Humanplasma

Durch Rheometermessungen konnte bestätigt werden, daß das Fließverhalten des Plasmas im Gegensatz zum Vollblut weitgehend unabhängig von der Fließgeschwindigkeit ist. Das Turbulenzverhalten von Plasma zeigte jedoch, daß mit elastischen Effekten zu rechnen ist. (8,9)

1.3.2. Rheologisches Verhalten von Humanblut

Blut wird als Nicht-Newtonsche Flüssigkeit angesehen, die Schergeschwindigkeitsabhängigkeit der Viskosität wird auf die Bildung bzw. den Abbau von Erythrozytenaggregaten zurückgeführt. Diese Aggregatbildung ist reversibel und nimmt mit abnehmender Schergeschwindigkeit zu. Mit zunehmender Beanspruchung nimmt die Viskosität stark ab und strebt bei extrem hohen Geschwindigkeiten einem unteren Grenzwert zu. Dafür wird die außerordentliche Deformierbarkeit (Flexibilität) der Erythrozyten verantwortlich gemacht.

1.3.3. Beeinflussung der Fließeigenschaften des Blutes

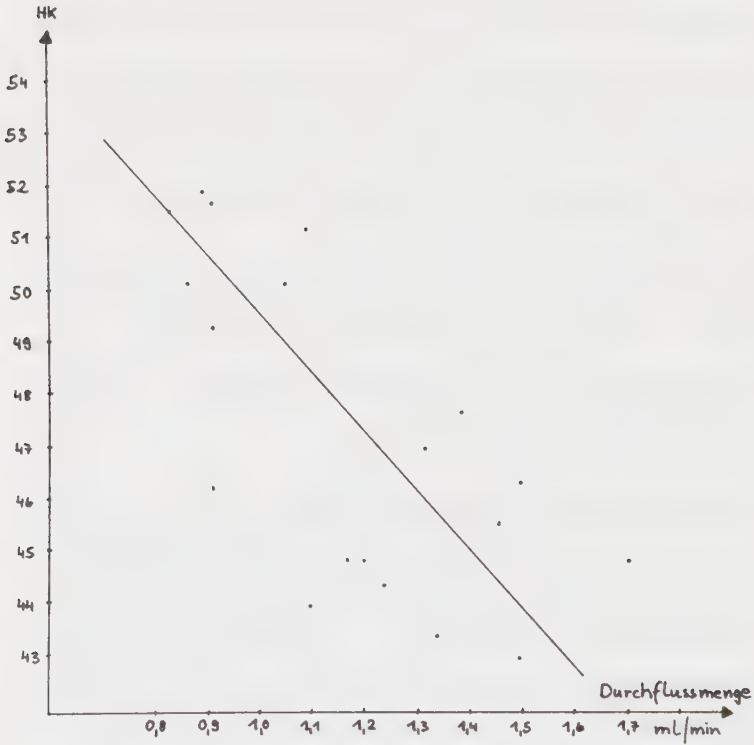
Neben der Temperaturabhängigkeit der Viskosität (je wärmer eine Flüssigkeit, desto geringer ihre Viskosität) gibt es einige Faktoren, die eine Rolle spielen.

1.3.3.1. Hämatokrit

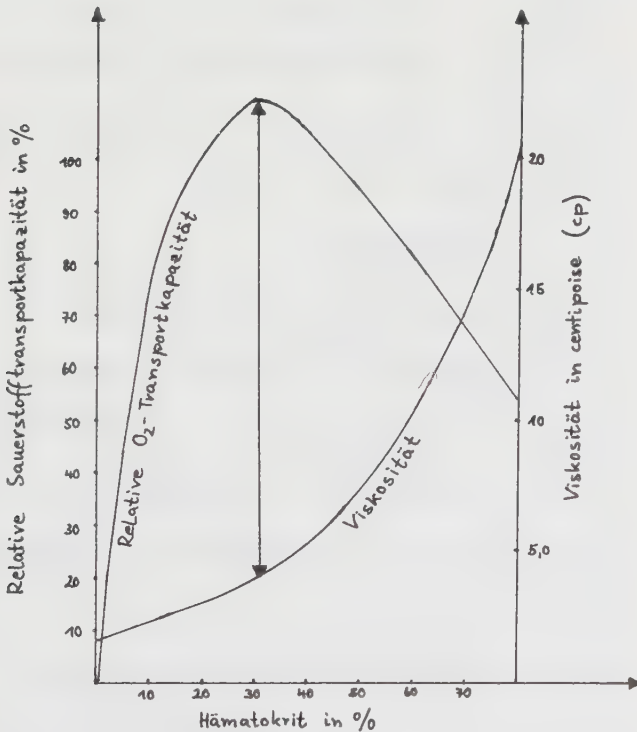
Der Hämatokritwert hat einen wesentlichen Einfluß auf die Viskosität des Blutes. Im folgenden Diagramm sind die Leerwerte der Viskosität meiner eigenen Messungen (die unten besprochen werden) gegenüber den aktuellen Hämatokritwerten aufgetragen. Es zeigt sich eine deutliche lineare Abhängigkeit. Ein hoher Hämatokritwert ist also für die periphere Strömungscharakteristik des Blutes sehr ungünstig.

Wie oben besprochen verhält sich Vollblut nur bei hohen Schergraden, d.h. bei hoher Fließgeschwindigkeit nach der Definition von Newton. Mit abnehmenden Schergraden dagegen steigt die Blutviskosität exponentiell an. Sinken im Schock Strömungsgeschwindigkeit und

Schergrad unter 40 sec^{-1} ab, so erfolgt unter Bildung von Erythrozytenaggregaten (Rouleauformation) der Übergang vom Newtonschen zum Nicht-Newtonschen Strömungsverhalten.



Im nächsten Diagramm wird die Abhängigkeit der relativen Sauerstofftransportkapazität des Blutes vom Hämatokrit und Viskosität aufgezeigt. Die maximale Sauerstofftransportkapazität für Blut ist bei einem Hämatokritwert von ca. 30% vorhanden. Eine Zunahme des Hämatokrit verschlechtert die Sauerstofftransportfähigkeit. (10)



In den Blutgefäßen sind die Erythrozyten bestrebt, sich im Zentralstrom anzuhäufen, daher ist der Hämatokritwert der Blutschichten entlang den Gefäßwänden erniedrigt und die von einem großen Gefäß rechtwinklig abzweigenden Äste nehmen daher unverhältnismäßig viel dieses erythrozytenarmen Blutes auf. (Plasma-skimming) Dieses Phänomen ist die Ursache für den meist gegenüber dem Gesamtblut um 25% erniedrigten Hämatokrit des Kapillarblutes. Ist jetzt schon von vornherein der Hämatokritwert in den großen Gefäßen erhöht, so kommt der Plasmaeffekt in den kleinen Gefäßen nicht mehr zum Tragen. Deshalb ist ein hoher Hämatokritwert besonders für die terminale Endstrombahn ungünstig.

1.3.3.2. Plasmafaktoren

Der Plasmasaum entlang der Gefäßwand ist außer in den Kapillaren überall annähernd gleichdick. In den kleinen Gefäßen von 0,2-0,04 mm Durchmesser ist er jedoch relativ stärker als in den großen Gefäßen. Daher hat die Eigenschaft des Plasmas hier eine besonders große Bedeutung. Die Viskosität wird durch die Eiweiße Thrombin, Plasmin und Fibrinogen wesentlich beeinflusst. (11)

1.3.3.3. Aggregation der Blutzellen

Die Plasmaeiweiße beeinflussen ihrerseits die Aggregationsneigung der Erythrozyten, besonders das Fibrinogen. Auch der Hämatokrit übt seinen Einfluß aus, sodaß es im zentralen Blutstrom unter Umständen bis zur Geldrollenbildung kommen kann. Auch die Adhäsion

der Thrombozyten an der Gefäßwand und ihre Neigung Aggregate zu bilden wird von den Plasmaeigenschaften beeinflusst. Gerade bei Patienten mit hohen Fibrinogenspiegeln und Rauchern konnte eine starke Neigung der Thrombozyten zur Aggregation und Agglutination bewiesen werden. (12) Das führt wiederum zur Behinderung der Zirkulation in der Endstrombahn.

1.3.3.4. Fluidität der Erythrozyten

Eine erhöhte Blutviskosität kann auf einer verminderten Erythrozytenfluidität beruhen. Die Verformbarkeit des Erythrozyten ist in seiner Fluidität begründet, d.h. seiner Fähigkeit, sich der Strömung anzupassen. Die Ursachen hierfür sind: Fluidität des Zellinhaltes, Flexibilität der Zellmembran und relativer Membranüberschuß an Membranfläche für das gegebene Zellvolumen. Insbesondere im Mikrozirkulationsbereich ist die Fluidität der Erythrozyten von Bedeutung, da letztere den Durchmesser der Kapillaren mehrheitlich größenordnungsmäßig überschreiten. Die Verformbarkeit der roten Blutzellen wird wesentlich durch die Eigenschaften des Zellinhaltes und der Zellmembran bestimmt. Untersuchungen verschiedener Autoren haben gezeigt, daß der Gehalt von energiereichen Phosphaten, insbesondere von ATP, ferner die Osmolarität und der pH-Wert des Blutes hierfür von Bedeutung sind. Dabei spielt die Anhäufung von Pyruvat und Laktat eine bedeutende Rolle, denn dadurch kommt es zu einer lokalen Hyperosmolarität. (13,14,15) Eine experimentelle Erhöhung der Osmolarität des Blutes oder eine Abnahme

der ATP-Konzentration führte zu einer erhöhten Rigidität der Erythrozyten, was mit einer Verminderung der Kapillarpertfusion einhergeht. Speziell in poststenotischen Bereichen entwickelt sich der circulus vitiosus: Während bei regelrechtem arteriellem Druckgradienten das Blut durch die Stenose selbst schneller fließt als durch den vorangehenden Gefäßabschnitt, kommt es poststenotisch zu einer erheblichen Verlangsamung des Blutstroms. Die verminderte Fließgeschwindigkeit des Blutes und die allgemeine Versteifung der Erythrozyten führen zu einer verstärkten dynamischen Aggregation der roten Blutzellen, wodurch sich die Viskosität erhöht und eine weitere Verschlechterung des Fließverhaltens des Blutes resultiert. Der gestörte Blutfluß im poststenotischen Mikrozirkulationsbereich reduziert die O_2 -Versorgung des Gewebes. Durch lokale Hypoxie wird die Kapillarpertwandpermeabilität erhöht und das osmotische Gleichgewicht, insbesondere die Na-K-Balance, gestört. Die Folge ist eine Zunahme der lokalen Hämokonzentration mit weiterem Viskositätsanstieg.

Neuerdings werden zur Behandlung der arteriellen Durchblutungsstörungen Arzneimittel angeboten, die über eine Verbesserung der Fließfähigkeit des Blutes eine verbesserte Durchblutung im Versorgungsgebiet stenotierter und obliterierter Arterien bewirken sollen. Dieses ist zuerst für ein Xanthinderivat postuliert worden, das als Trental im Handel ist. Erste Untersuchungen mit intravenösen Infusionen haben eine mehrere

Stunden anhaltende verminderte Viskosität des Blutes bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien ergeben. (16,17,18) Die Substanz liegt jetzt in einer besonderen Galenik zur peroralen Verabreichung als Trental 400 vor.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu überprüfen, ob auch damit eine meßbare und reproduzierbare Viskositätsverminderung zu finden ist.

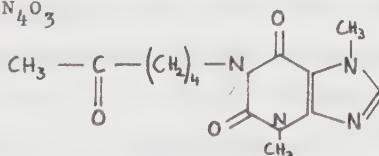
1.4. Das Medikament Trental 400 (BL191)

1.4.1. Chemie von Trental 400

Trental ist ein Xanthinkörper, der in zahlreichen pharmakologischen Untersuchungen (19,20) eine starke vasoaktive Wirkung zeigte. Es entstand als ein pharmakologisch aktiver Metabolit des in Cosaldon enthaltenen SK7. (21)

Summenformel: $C_{13}H_{18}N_4O_3$

Strukturformel:



Chemische Bezeichnung: 1-(5'-Oxoheptyl)-3,7-dimethylxanthin. Das Molekulargewicht beträgt 278,3. Die Substanz ist gut wasser- und lipoidlöslich. Die Wasserlöslichkeit der Reinsubstanz liegt bei 20°C um das 75-fache höher als die von SK7, worauf sich eine Injizierbarkeit begründet. Das Präparat ist auf zwei Synthesewegen durch Alkylierung von Theobromin zugänglich.

1.4.2. Pharmakologie

Xanthinkörper finden seit Jahrzehnten wegen ihrer

Wirkung auf Kreislauf und Atmung therapeutische Verwendung. Die Einsetzbarkeit dieser Pharmaka gewann größere Bedeutung als es gelang, besser lösliche Verbindungen herzustellen.

An isolierten Organen wie Kaninchenohr und Hinterextremität des Kaninchens (22,23) führte die Substanz zu einer Gefäßerweiterung, der Coronardurchfluß des isolierten Meerschweinchenherzens nimmt leicht zu. Beim Hund kommt es zu einem Anstieg des systolischen und einem Absinken des diastolischen Druckes. Schlag- und Herzminutenvolumen werden erhöht, der periphere Widerstand nimmt ab. Die Diurese wird leicht erhöht.

(24) Das zentrale und das vegetative Nervensystem werden nach Verabreichung therapeutischer Dosen von Trental nur wenig beeinflusst. Die zentral erregende Wirkung ist wesentlich schwächer als die von Aminophyllin und tritt in therapeutischen Dosen nicht auf. (25)

1.4.3. Pharmakokinetik

Trental wird vom Menschen sowohl aus dem Magen als auch aus dem Darm schnell quantitativ resorbiert und fast ausschließlich renal in Form von Metaboliten schnell eliminiert. Trental selbst wird nur in Spuren (1%) im Urin gefunden. Sieben Metabolite wurden nachgewiesen und identifiziert. (26,27,28) Eine Kumulation von Trental findet auf Grund der Halbwertszeit der Eliminationsphase von einer Stunde und der bei Mehrfachapplikation ansteigenden renal Elimination der Metaboliten nicht statt.

1.4.4. Biochemie

Die Bedeutung des cyclischen Adenosin-3'-5'-Mono-phosphates (cAMP) wurde erstmals von Sutherland demonstriert. (29) Mit der Zeit wurde bewiesen, daß cAMP für zahlreiche Hormone der intrazelluläre Mediator ist. Die Hormone gelangen als "first messengers" vom Entstehungsort zu den membranständigen Rezeptoren, die auch mit der Adenylatcyclase, einem Enzym das cAMP aus ATP synthetisiert, in Verbindung stehen. Die Aktivierung der Adenylatcyclase führt zu einem gesteigerten Gehalt von cAMP, welches als "second messenger" die Hormonwirkung auslöst. Durch eine spezifische Phosphodiesterase (PDE) wird cAMP zu 5'-AMP abgebaut. In Versuchsreihen wurde nun gezeigt, daß Trental einen relativ selektiven hemmenden Effekt auf die PDEasen bestimmter Organe hat. (30) dadurch wird nach der Hypothese von Kukovetz und Mitarbeitern (1974) durch gesteigertes cAMP in den glatten Muskelzellmembranen die Bildung eines Lipoproteinphosphat-Kalzium-Komplexes gefördert. Dieser Komplex stabilisiert die Zellmembran und vermindert das Aktivierungskalzium für die Kontraktion. (31) Weitere biochemische Untersuchungen galten der Frage, welchen Einfluß Trental auf Erythrozyten und Thrombozyten ausübt. In Arbeiten von Nakao (32) wurde gezeigt, daß Erythrozyten mit vermindertem ATP-Gehalt eine erhöhte Rigidität, d.h. eine geringere Verformbarkeit haben. Unter diesen Umständen steigt die Blutviskosität an. Es wurde in Versuchen von Stefanovich an Wistar-Ratten dargestellt,

daß nach oraler Verabreichung von Trental ATP, AMP, Gesamt-Adenin-Nukleotide und das Verhältnis ATP/ADP signifikant ansteigt. Als Erklärung wurde angenommen, daß Trental die Glykolyse steigert und auf diese Weise die nötige Zusatzenergie schafft, um die Synthese und das hohe Niveau von ATP zu erhalten bzw. zu schaffen. In Versuchen mit Thrombozyten wurde bewiesen, daß Trental die membranständige PDE inhibiert und das cAMP erhöht, wodurch eine Proteinkinase im gleichen "pool" aktiviert wird, die dann die Phosphorylierung von Membranprotein durch ATP katalysiert. Daraus erfolgt eine Erhöhung der negativen Ladung an der Membran und eine entsprechende Hemmung der Aggregationsneigung.

1.4.5. Toxikologie

Akute Toxizität: LD₅₀ Maus per os 1385mg/kg

i.v. 197mg/kg

i.p. 239mg/kg

Die akute orale Toxizität von Theophyllin ist vergleichsweise viermal so hoch. Es gibt keine Anhaltspunkte für subchronische oder chronische Toxizität. (33,34) Ebenso konnten keine Hinweise für Mißbildungen bei teratologischen Untersuchungen gefunden werden, auch nicht bei höchsten Dosen. (35)

2. Methodik der Messungen

2.1. Verfahren der Messungen

Zur Verfügung dieser Doppelblindstudie standen zehn männliche Patienten höheren Alters, die an arteriellen peripheren Durchblutungsstörungen litten.

Bei jedem Patienten erfolgten zwei Meßvorgänge, die jeweils eine Woche voneinander getrennt waren. An jedem Meßtag erhielt der Patient um 8⁰⁰ nach der Blutentnahme für die Messung des Leerwertes 400mg Trental bzw. Placebo oral. Weitere Messungen erfolgten nach zwei und fünf Stunden. Zwölf Stunden nach der ersten Gabe erhielt jeder Patient eine weitere Tablette mit 400mg Trental bzw. Placebo. Am nächsten Morgen wurde um 8⁰⁰ wieder eine Blutentnahme durchgeführt zur Messung des 24-Stundenwertes. Darauf folgte für den Patienten eine Woche Pause.

Am nächsten Tag fand dann der zweite Meßdurchgang statt, wobei in gleicher Weise verfahren wurde.

2.2. Blutentnahme

Das der Armvene entnommene Blut lief über die Injektionsnadel unmittelbar in ein mit EDTA beschichtetes Polystyrolröhrchen. Die Messungen wurden gleich nach der Entnahme durchgeführt.

2.3. Hämatokrit

Der Hämatokrit wurde mittels Hämatokritzentrifuge ermittelt.

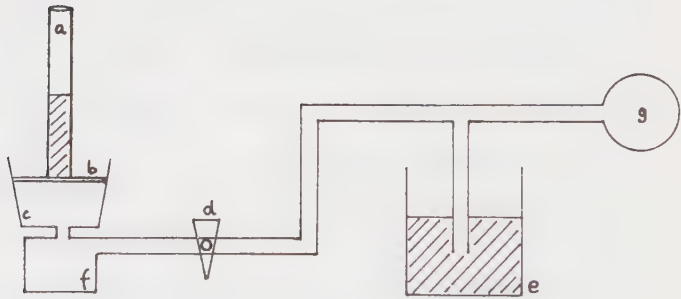
2.4. Messung der Erythrozytenflexibilität nach Reid

(36,37)

Das zu untersuchende Blut wurde in die 1 ml fassende

Kanüle gegeben. Diese wurde dicht und luftblasenfrei auf den Halter des Mikrofilters aufgesetzt. Der Mikrofilter hat eine Porenweite von $5\mu\text{m}$. Unterhalb des Filters wurde ein konstanter Unterdruck von 20 cm Wassersäule gehalten. Durch Öffnung des Hahnes konnte das System gestartet werden und der Durchfluß des Blutes pro Zeit gemessen werden. Die Durchflußmenge pro Zeit ist von der Erythrozytenflexibilität abhängig.

Schematischer Aufbau:



- a = Kanüle
- b = Mikrofilter
- c = Halter des Mikrofilters
- d = Hahn
- e = Wasserbehälter
- f = Auffanggefäß
- g = Gummiball

3. Eigene Messungen und Auswertung

3.1. Porensystem nach Reid

Von jedem Patienten wurden bei allen Messungen (Leerwert, 2h, 5h, 24h-Wert) zwischen sechs und acht Einzelmessungen vorgenommen. Daraus wurde ein Mittelwert ausgerechnet für die Durchflußmengen (ml/min). Um die zum Teil erheblichen Schwankungen des Hämatokrits auszugleichen (bis zu 5 Punkten), wurde aus allen Hämatokritwerten der Leerwertmessungen eine Regressionsgerade errechnet, um vom jeweils gemessenen Hämatokritwert (bei 2h, 5h, 24h) auf eine Durchschnittsdurchflußmenge zu schließen.

Berechnung der Regressionsgeraden:

$$x = b'y + a' \text{ wobei } b' = \frac{S_{x,y}}{S_{y,y}} \\ \text{und } a' = \bar{x} - b'\bar{y}$$

Werte:

x	4,6	5,2	6,2	6,2	5,8	5,8	6,2	8	9,8	10	11,4	12	12,8	14,4	15,8	14,8	17,2	17,8	18	22,2
y	13,7	12,3	11,5	8,4	15,5	14,1	13,8	12,3	13,4	6,1	7	7	6,5	9,1	9,9	5,5	7,7	8,5	5,1	7

Mittelwerte: $\bar{x} = 11,2$

$$\bar{y} = 9,7$$

Berechnung von $S_{x,y}$: (Summe der Abweichungsprodukte)

$$S_{x,y} = \sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$$

$$S_{x,y} = -231,5$$

Berechnung von $S_{y,y}$: (Summe der Abweichungsquadrate)

$$S_{y,y} = \sum (y_i - \bar{y})^2$$

$$S_{y,y} = 207,5$$

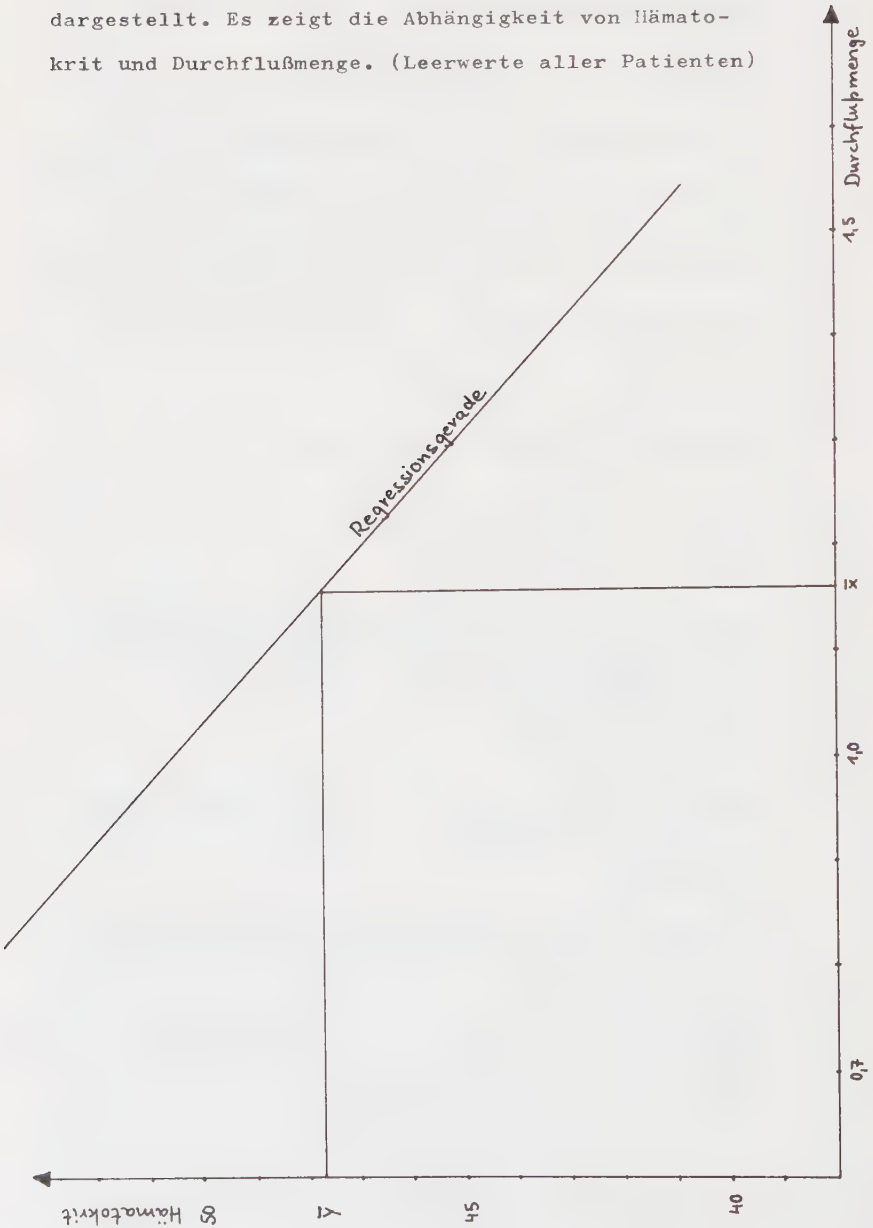
$$\text{Daraus folgt: } b' = \frac{S_{x,y}}{S_{y,y}} = -1,1$$

$$a' = \bar{x} - b'\bar{y} = 22$$

Daher lautet die Regressionsgerade von y auf x:

$$x = b'y + a' = -1,1y + 22$$

Diese Regressionsgerade ist in folgendem Diagramm dargestellt. Es zeigt die Abhängigkeit von Hämatokrit und Durchflußmenge. (Leerwerte aller Patienten)



Bei dem Versuch der Auswertung wurde in folgender Weise verfahren:

In Spalte 1 wurde der tatsächlich gemessene Durchflußmittelwert des jeweiligen Patienten aufgetragen. Dieser Mittelwert setzt sich aus sechs bis acht Einzelmessungen zusammen.

In Spalte 2 steht der Mittelwert laut Regressionsgeraden, der bei dem jeweils gemessenen Hämatokritwert des Patienten zu erwarten wäre.

In Spalte 3 wurde die Differenz des gemessenen Wertes von dem Durchschnittswert aufgetragen um die zum Teil erheblichen Hämatokritschwankungen auszugleichen.

In Spalte 4 wurde von den errechneten 2h, 5h, 24-Stundenwerten der Differenzbetrag (Spalte 3) des Leerwertes abgezogen. Aus diesen Werten (Spalte 4) wurde die Summe gebildet, und zwar bedeutet dann ein positiver Wert die Erhöhung der Durchflußmenge und damit der Erythrozytenflexibilität, negative Werte bedeuten das Gegenteil.

In Spalte 5 schließlich wurde der Versuch einer Bewertung unternommen. Als positiver Effekt wurde ge-
deutet, wenn ein Wert um mindestens 10% über dem Wert des anderen Durchgangs lag, bezogen auf den Leerwert. Alle Werte, die dazwischen lagen, sind einer eindeutigen Aussage als nicht zugänglich betrachtet worden.

Pat.Nr. Präp. Spalte1 Spalte2 Spalte3 Spalte4 Spalte5

1	C	1,05	1,02	0,03	-	pos.
		1,19	1,07	0,12	0,09	
		1,56	1,27	0,29	0,26	
		1,45	1,22	0,23	0,20	
	U	1,09	0,96	0,13	-	neg.
		1,36	1,14	0,22	0,09	
		1,55	1,26	0,29	0,16	
		1,07	1,00	0,07	-0,06	
2	M	1,39	1,15	0,24	-	pos.
		1,51	1,11	0,40	0,16	
		1,51	1,22	0,29	0,05	
		1,69	1,22	0,47	0,23	
	J	1,32	1,20	0,12	-	neg.
		1,44	1,20	0,24	0,12	
		1,32	1,30	0,02	-0,10	
		1,21	1,30	-0,09	-0,21	
3	B	1,17	1,32	-0,15	-	neg.
		1,20	1,32	-0,12	0,03	
		1,63	1,47	0,16	0,31	
		1,29	1,28	0,01	0,16	
	F	0,91	1,24	-0,33	-	pos.
		1,29	1,33	-0,04	0,29	
		1,62	1,37	0,25	0,58	
		1,17	1,22	-0,05	0,28	
4	Q	1,46	1,27	0,19	-	neg.
		1,45	1,34	0,11	-0,08	
		1,62	1,35	0,27	0,08	
		1,43	1,31	0,12	-0,07	
	Z	1,34	1,40	-0,06	-	pos.
		1,68	1,47	0,21	0,27	
		1,47	1,56	-0,09	-0,03	
		1,43	1,55	-0,10	-0,04	
5	S	0,91	0,93	-0,02	-	pos.
		1,09	1,16	-0,07	-0,05	
		1,35	1,20	0,15	0,17	
		0,87	1,00	-0,13	-0,11	
	D	0,89	0,92	-0,03	-	neg.
		0,89	1,14	-0,25	-0,22	
		1,14	1,20	-0,06	-0,03	
		0,71	0,94	-0,23	-0,20	

Pat.Nr. Präp. Spalte1 Spalte2 Spalte3 Spalte4 Spalte5

6	R	0,89	0,84	0,05	-	?
		1,17	1,00	0,17	0,12	
		1,00	0,91	0,09	0,04	
		0,81	0,98	-0,19	-0,24	
	N	0,91	1,07	-0,16	-	?
		0,90	1,08	-0,18	-0,02	
		1,05	1,15	-0,10	0,06	
		0,95	1,07	-0,12	0,04	
7	O	0,86	1,02	-0,16	-	?
		0,83	1,00	-0,17	-0,01	
		0,81	1,12	-0,31	-0,15	
		0,86	1,02	-0,16	-	
	A	0,83	0,94	-0,11	-	?
		0,70	0,96	-0,26	-0,15	
		0,88	1,15	-0,27	-0,16	
		1,07	1,01	0,06	0,17	
8	L	1,20	1,31	-0,11	-	?
		1,30	1,26	0,04	0,15	
		1,47	1,43	0,04	0,15	
		1,45	1,31	0,14	0,25	
	T	1,50	1,42	0,08	-	?
		1,54	1,42	0,12	0,04	
		1,67	1,43	0,24	0,16	
		1,80	1,45	0,35	0,27	
9	E	1,49	1,23	0,26	-	?
		1,37	1,31	0,05	-0,21	
		1,62	1,27	0,35	0,09	
		1,20	1,16	0,04	-0,22	
	P	1,71	1,32	0,39	-	?
		1,53	1,41	0,12	-0,27	
		1,71	1,45	0,26	-0,13	
		1,80	1,39	0,41	0,02	
10	G	1,24	1,24	-	-	pos.
		1,45	1,34	0,11	0,21	
		1,56	1,42	0,14	0,24	
		1,21	1,31	-0,10	-	
	K	1,10	1,36	-0,26	-	neg.
		1,16	1,47	-0,31	-0,05	
		1,49	1,55	-0,06	0,20	
		1,32	1,47	-0,15	0,11	

Aus der Auswertung kann folgender Schluß gezogen werden:

Verum: C-M-F-Z-S-G

Placebo: U-J-B-Q-D-K

Keine eindeutige Aussage möglich: R-N-O-A-L-T-E-P

Ergebnis und Diskussion

Nach Eröffnung des Schlüssels wurde ersichtlich, daß nur bei 3 von 10 Patienten eine eindeutig richtige Aussage gemacht werden konnte. Bei weiteren 3 Patienten war die Aussage falsch. Bei 4 Patienten konnte auf Grund der sich wenig unterscheidenden Messungen keine Aussage gemacht werden. Ziel der Arbeit war die Untersuchung der blutviskositätssenkenden Wirkung von 400mg oral eingenommenen Trental bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien. Nach den Ergebnissen dieses Versuchs muß man den Schluß ziehen, daß eine blutviskositätssenkende Wirkung der einmaligen Einnahme von 400mg Trental mit der durchgeführten Methode nicht nachzuweisen war.

Kritik der Methode nach Reid

Die Methode des Porensystems nach Reid erfordert in dieser Form einigermaßenes manuelles Geschick. Von größter Wichtigkeit erscheint, daß alle Handgriffe möglichst stereotyp ablaufen sowohl mechanisch als auch in der zeitlichen Folge. Als Mangel muß man betrachten, daß die höchst empfindlichen, hauchdünnen Porenfilter sehr schwer auf Unversehrtheit hin zu überprüfen sind. Leichte Knicke und Defekte sind praktisch nicht sichtbar. Auch der genaue Sitz des

Porenfilters kann nicht kontrolliert werden. Weiterhin ist die gleichmäßige Vorfüllung des Filterhalters mit einigen Blutstropfen, die nötig ist, um ein blasenfreies Aufsetzen der Kanüle zu erreichen, nicht einsehbar, da der Filterhalter nicht durchsichtig ist. Auch die Temperaturverhältnisse sind nicht optimal. Sowohl der allmähliche Temperaturverlust der Blutprobe, der notwendiger Weise entsteht, wie auch die wechselnde Zimmertemperatur, konnten nicht berücksichtigt werden.

In Einzelfällen mußte von den sechs bis acht Einzelmessungen ein Wert aus methodischen Problemen ausgeschlossen werden: Durch die Entwicklung von Mikrothromben, die den Filter verstopften, oder durch die Zerreissung eines Filters.

3.2. Hämatokritwerte

Patient	Durchgang	Leerwert	2h	5h	24h
1	1	50,3	49,4	45,7	46,7
	2	51,4	48,2	46,0	50,7
2	1	47,9	48,7	46,6	46,6
	2	47,1	47,1	45,3	45,3
3	1	45,0	45,0	42,3	45,7
	2	46,4	44,8	43,9	46,7
4	1	45,7	44,5	44,3	45,0
	2	43,5	42,2	40,7	41,6
5	1	51,9	47,8	47,1	50,7
	2	52,1	48,2	47,1	51,8
6	1	53,5	50,7	52,2	50,9
	2	49,5	49,2	47,9	49,2
7	1	50,3	50,7	48,5	50,3
	2	51,7	51,4	47,9	50,5
8	1	45,0	45,9	42,8	45,0
	2	43,1	43,1	42,9	42,5
9	1	46,5	45,0	45,7	47,8
	2	45,0	43,2	42,5	43,6
10	1	44,5	44,4	43,0	45,0
	2	44,1	42,2	40,8	42,2

Auswertung der Hämatokritwerte

Patient	Durchgang	Präparat	L-2h	L-5h	L-24h
1	1	C	0,9	4,6	3,6
	2	U	3,2	5,4	0,7
2	1	M	-0,8	1,3	1,3
	2	J	0	1,8	1,8
3	1	B	0	2,7	-0,7
	2	F	1,6	1,5	-0,3
4	1	Q	1,2	1,4	0,7
	2	Z	1,3	2,8	1,9
5	1	S	4,1	4,8	1,2
	2	D	3,9	5,0	0,3
6	1	R	2,8	1,3	2,6
	2	N	0,3	1,6	0,3
7	1	O	-0,4	1,8	0
	2	A	0,3	3,8	1,2
8	1	L	-0,9	2,2	0
	2	T	0	0,2	0,6
9	1	E	1,5	0,8	-1,3
	2	P	1,8	2,5	1,4
10	1	G	0,1	1,5	-0,5
	2	K	1,9	3,3	1,9
Summe:			22,8	51,3	16,7
Mittelwert:			1,14	2,56	0,83

Der Hämatokrit hat bei:

80% der Messungen abgenommen,

8,3% der Messungen sich nicht verändert,

11,6% der Messungen zugenommen.

Beim 5h-Wert hat der Hämatokritwert bei allen Patienten abgenommen. (Im Mittel um 2,56)

Bei der Betrachtung dieser Werte muß natürlich bedacht werden, daß dem Patienten bei jeder Messung 30 ml Blut abgenommen wurde. Das ergibt an einem Meßtag innerhalb von 24 Stunden einen Blutverlust von 120 ml.

4. Andere Messungen, die gleichzeitig durchgeführt wurden

4.1. Viskoelastizitätsmessung

Diese Methode zur Bestimmung der viskösen η' und elastischen η'' Komponenten des Vollblutes wurde von Chmiel und Thurston entwickelt. (38,39) Die von Thurston verwendete Apparatur ist in folgender Weise aufgebaut:

Ein sinusförmig schwingender Kolben verdrängt in einer Kammer Wasser und damit in einer zweiten Kammer, die von der ersten durch eine elastische Membran getrennt ist, die gleiche Menge Blut. Auf diese Weise wird über dem in der zweiten Kammer befindlichen System parallel geschalteter, starrer Rohre gleichen Durchmessers und gleicher Länge eine sinusförmig pulsierende Blutströmung erzeugt. Der benötigte Druck wird in der mit Wasser gefüllten Kammer gemessen.

Die aus den Meßdaten Druck, Amplitude und Frequenz des Schwingers berechenbare "scheinbare" Viskosität

wird nach Thurston in komplexer Schreibweise in eine visköse (Realteil) und eine elastische (Imaginärteil) Komponente zerlegt. Die Messungen wurden sowohl für Vollblut als auch für Plasma bei Raumtemperatur durchgeführt und auf 23°C umgerechnet. Die zur Auswertung herangezogene Schergeschwindigkeit beträgt 10s^{-1} .

4.2. Viskositätsmessung mit dem Low-shear

Dieses Gerät eignet sich besonders zum Nachweis der Erythrozytenaggregationsneigung. Im Bereich sehr niedriger Schergeschwindigkeiten ($\gamma < 2\text{s}^{-1}$) hat die Erythrozytenflexibilität praktisch keinen Einfluß auf die Blutviskosität. Letztere wird dann außer vom Hämatokrit und der Plasmaviskosität nur noch von der Erythrozytenaggregationsneigung bestimmt. Die zur Auswertung herangezogene Schergeschwindigkeit beträgt $0,5\text{s}^{-1}$.

4.3. Viskositätsmessung mit dem Brookfield-Rotationsviskosimeter

Das Wells-Brookfield-Viskosimeter enthält einen Synchronmotor, der über eine Achse den beweglichen Zylinder des Meßansatzes antreibt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit kann durch eine mechanische Umsetzung variiert werden. Die Kraft, die die Flüssigkeit in der Meßkammer durch ihre innere Reibung dem sich drehenden Zylinder entgegensetzt, überträgt die Achse des Viskosimeters auf eine kalibrierte Spiralfeder. Eine Verformung der Spiralfeder wird direkt auf einen Zeiger übertragen, der das Ausmaß der

Verwindung auf einer linearen Skala angibt.

Die Viskosität von Vollblut wurde bei zwei Umdrehungszahlen, jeweils bei 6 und 60 U/min, und die von Plasma bei 60 U/min bestimmt. Die Messungen wurden bei 37°C durchgeführt.

4.4. Auswertung und Diskussion

Bei der Auswertung der Messungen nach Chmiel und Thurston wurde festgestellt, daß die meisten Veränderungen in den Flüssigkeiten nach fünf Stunden vor- kamen. Deshalb wurden für die Auswertung die 5h-Werte in Betracht gezogen. In der folgenden Tabelle sind die prozentualen Änderungen Nullwert/5h-Wert aufgetragen. Diese ausgewerteten Meßergebnisse wurden alle mit einem Rechner von dem Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik erstellt und sind hier nur zum Vergleich angeführt.

η^I steht für die visköse Komponente des Blutes.

η^{II} steht für die elastische Komponente des Blutes.

η_{PL} steht für die Viskosität des Plasmas.

$\eta^I - \eta_{PL}$ um die geringfügigen Änderungen der Plasma- viskositäten zu berücksichtigen, wurde auch die Differenz der %-Änderungen in der Spalte $\eta^I - \eta_{PL}$ gerechnet und mit zur Auswertung herangezogen.

η_{LS} steht für die Viskositätsmessung mit dem Low-shear.

Bem. 1 Diese Zahlen zeigen die Bewertungsziffern. Änderungen der 5h-Werte gegenüber den Null-

werten, die unter 10% lagen, wurden als keine Wirkung und mit der Bewertungsziffer 0 bezeichnet. Die Änderungen, die größer als $\pm 10\%$ lagen, wurden als blutviskositätssenkende bzw. blutviskositätserhöhende Wirkung bezeichnet. Die Bewertungsziffer 1 bedeutet, daß das Präparat des ersten Durchgangs gegenüber dem Präparat des zweiten Durchgangs eine größere blutviskositätssenkende Wirkung hat.

$\eta_{Br1}, \eta_{Br2}, \eta_{Pl2}$ steht für die Viskositätsmessungen bei verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten des Brookfield-Rotationsviskosimeter. (Vollblut bei 6 und 60U/min, Plasma nur bei 60U/min)

Fil steht für die Filtrationsmethode nach Reid.

Bew. 2 Bewertungsziffern der vier zuletzt aufgeführten Methoden.

Ges. Bew. Gesamtbewertungsziffern entsprechen der Summe aus Bew.1 und Bew.2.

Pat.	Präp.	HK	η^I	η^{II}	η^{PL}	$\eta^I - \eta^{PL}$
1	C	- 9,15	-17,2	-20,0	- 8,77	-19,2
	U	-10,51	-19,2	-30,47	-13,76	-20,54
2	M	- 2,7	-37,0	-58,15	+ 1,0	-44,6
	J	- 3,8	- 5,06	+ 5,0	- 1,83	- 5,91
3	B	- 6,0	-20,89	-31,78	- 5,49	-24,81
	F	- 5,39	- 7,0	-10,0	-	-
4	Q	- 3,06	+ 4,6	+20,0	- 6,49	- 2,2
	Z	- 6,44	-35,4	-48,0	+30,0	-48,03
5	S	- 7,9	+13,7	+64,7	-7,57	+19,7
	D	- 9,6	-17,85	-21,9	- 8,87	-19,22
6	R	- 2,43	- 0,56	- 0,96	- 2,11	- 0,2
	N	- 3,23	-18,96	-40,58	+ 2,22	-23,4
7	O	- 3,58	-16,21	-11,03	0	-19,32
	A	- 7,35	- 8,57	-28,24	- 5,15	- 9,28
8	L	- 4,89	- 9,66	-14,78	- 0,5	-12,26
	T	- 0,46	+20,67	+33,04	+ 9,7	+24,46
9	I	- 1,72	- 6,1	-20,0	+ 1,2	- 8,02
	P	- 5,56	- 7,1	-14,2	+ 9,7	-11,11
10	G	- 3,37	-15,86	-28,57	- 1,12	-19,58
	K	- 3,32	-23,17	-42,11	- 2,27	-30,25
Mittelw.		- 5,02	-11,34	-14,9	- 0,53	-13,52
Standard- abweichung		$\pm 2,77$	$\pm 14,23$	$\pm 28,87$	$\pm 9,45$	$\pm 19,68$

Pat.	Prüf.	η_{LS}	Bew. 1	η_{Br1}	η_{Br2}	η_{R2}
1	C	+18,4	0,2	-33,72	-17,6	+ 2,26
	U	- 6,26	2,0,0	-18,0	- 8,87	+10,0
2	M	+53,5	1,1,0	-	- 7,24	+10,66
	J	-13,8	1,2	-13,98	-10,17	- 2,82
3	B	-62,4	1,1,-	- 5,2	- 3,23	- 9,85
	F	-19,71	-,1	-17,1	-16,70	-11,59
4	Q	-20,57	2,2,0,	- 1,2	- 2,98	- 9,03
	Z	-24,90	2,0	-12,7	- 8,07	- 9,79
5	S	- 3,50	2,2,0,	-22,75	-14,68	- 9,72
	D	-33,70	2,2,	-24,17	-21,28	-13,38
6	R	-15,69	2,2,0,	- 8,48	- 7,10	+13,77
	N	- 9,33	2,1	+ 1,95	- 1,45	- 2,9
7	O	- 7,22	1,2,0,	- 2,33	- 3,98	- 3,79
	A	-15,92	1,2	-11,76	- 6,08	-15,17
8	L	- 9,8	0,1,0,	- 9,52	- 3,69	-11,72
	T		1,-	- 9,2	- 4,59	+17,5
9	I	-18,2	0,1,0	- 7,41	- 2,37	+ 9,9
	P		2,-	- 3,03	- 4,51	- 4,96
10	G	+25,3	2,2,0,	- 2,95	- 2,08	- 1,6
	K		2,-	- 9,87	- 8,75	- 6,98
Mittelw.		-11,51		-11,13	- 7,78	- 2,46
Standard- abweichung		$\pm 25,86$		$\pm 8,98$	$\pm 5,69$	$\pm 9,86$

Pat.	Präp.	Filtr.	Bew2	Ges.Bew.
1	C U	-67,7 -46,8	1,1, 0,1,	3x1, 4x0 2x2
2	M J	-12,2 + 0,8	2,2, 0,1,	4x1, 2x0 3x2
3	B F	-39,82 -75,0	2,2, 0,2,	3x1, 3x2 1x0
4	Q Z	-10,96 - 9,7	2,0, 0,0,	5x0, 4x2
5	S D	-59,3 -35,7	0,2, 0,1,	1x1, 3x0 5x2
6	R N	- 8,7 -15,38	0,0, 0,2,	1x1, 3x0 4x2
7	O A	+10,0 - 6,02	2,0, 2,0,	2x1, 3x0 4x2
8	L T	-22,5 -11,33	0,0, 1,1,	4x1, 4x0
9	I P	- 8,72 <u>±</u> 0	0,0, 0,1,	2x1, 5x0 1x2
10	G K	-25,81 -33,45	0,0, 0,0,	4x0, 3x2
Mittelw.		-24,02		
Standard- abweichung		<u>±</u> 23,72		

Wie man aus den Gesamtbewertungsziffern der letzten Spalte entnehmen kann, ist es nicht möglich, eindeutige Aussagen über Verum- oder Placebobestimmungen zu machen. Diese konnten nur für die Patienten Nr.2, 5 und 6 gemacht werden. Bei den anderen ist die Zahl der 0-Bewertungsziffern, d.h. keine Reaktion, ziemlich hoch oder die Bewertungsziffern mit anderen Zahlen liegen gleichhoch.

Auch ein Vergleich der verschiedenen Meßmethoden ist nicht möglich, da alle Methoden sehr unterschiedliche Ergebnisse mit hohen Streuungen aufweisen.

Nach den vorliegenden Resultaten dieser Studie kann man daher die blutviskositätssenkende Wirkung der einmaligen oralen Gabe von 400mg Trental nicht statistisch nachweisen.

Es wäre vielleicht zu überprüfen, ob bessere Ergebnisse mit stationierten Patienten und mit standardisierten Mahlzeiten zu erzielen sind. Auch eine Kontrollgruppe mit erhöhter täglicher Dosis wäre ebenfalls vorzuschlagen, um zu prüfen, in wie weit auf diese Weise eindeutige Aussagen über die blutviskositätssenkende Wirkung des Präparates zu erzielen sind.

4.5. Auswertung mit Tabellen

In den am Schluß der Ausführungen folgenden Tabellen sind noch einmal die Meßwerte zusammen auf einem Diagramm gegenübergestellt von

1. Wells-Brookfield-Viskosimeter bei verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten

2. Hämatokritwerten

3. Porensystem nach Reid.

Die Maßstäbe sind willkürlich zueinander gewählt worden. Für jedes Medikament wurde ein eigenes Diagramm erstellt. Somit ist auch ein Vergleich zwischen beiden Durchgängen möglich. Folgende Aussagen können gemacht werden:

4.5.1. Hämatokrit

In aller Regel hat der Hämatokritwert bis zum 5h-Wert deutlich abgenommen, nach 24 Stunden war er wieder im Anstieg bis nahe an den Ausgangswert.

In etwa der Hälfte der Fälle kann man bei deutlichen Hämatokritveränderungen gleichsinnige Veränderungen bei der Filtrationsmethode nach Reid beobachten. Auffallend ist auch, daß der Hämatokritwert nur bei 2 von den 20 Einzelmessungen beim 5h-Wert zugenommen hat.

4.5.2. Filtrationsmethode

Auf das ähnliche Verhalten der Filtrationsmethode und größeren Hämatokritveränderungen wurde bereits hingewiesen. Auch hier möchte ich bemerken, daß die Durchflußmenge nur bei einer einzigen Messung des 5h-Wertes von 20 Einzelwerten unter dem Ausgangswert lag, d.h. die Viskosität erhöht war.

4.5.3. Viskositätsmessungen mit dem Wells-Brookfield-Viskosimeter

Die Tendenz der Kurven der Messungen von Blut bei 6 Umdrehungen/min und Plasma bei 60U/min entspricht in den überwiegenden Fällen den Kurven von Hämatokrit und Filtrationsmethode, jedoch sind die Veränderungen

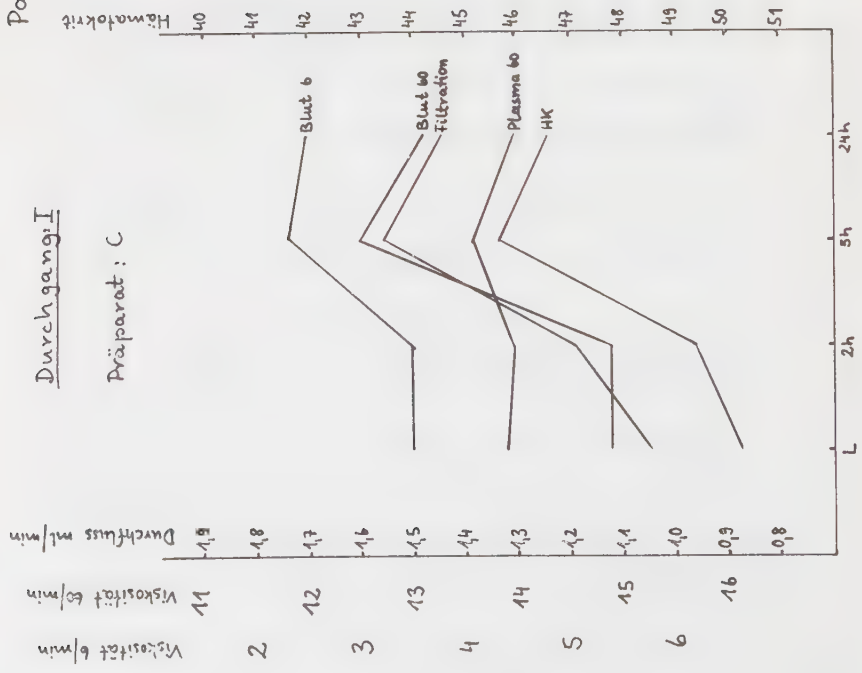
zum Teil nur sehr gering und man sollte daraus keine Folgerungen ableiten.

Bei der höheren Schergeschwindigkeit für Blut von 60 U/min ist jedoch der Unterschied der Messungen etwas größer und man kann doch in der Regel mit einem in etwa gleichsinnigen Verhalten von Viskosität, Hämatokrit und Filtrationsmethode beobachten. Allerdings sind bei Einzelfällen doch auch größere Abweichungen zu sehen.

4.5.4. Vergleich der beiden Präparate eines Patienten

Wenn man sich die Abbildung vor Augen hält, die die Abhängigkeit von Hämatokrit und Filtrationsmessungen beschreibt, so muß man zu dem Schluß kommen, daß die Veränderungen der Durchflußmengen zu gering sind, um daraus zuverlässige Aussagen über Verum bzw. Placebo zu machen. Die großen Hämatokritveränderungen sind für die Filtrationsmethode das bestimmende Element, ohne sie ist eine signifikante Viskositätsveränderung nicht mehr eindeutig nachweisbar.

Viskosität cP/min
Durchfluss ml/min



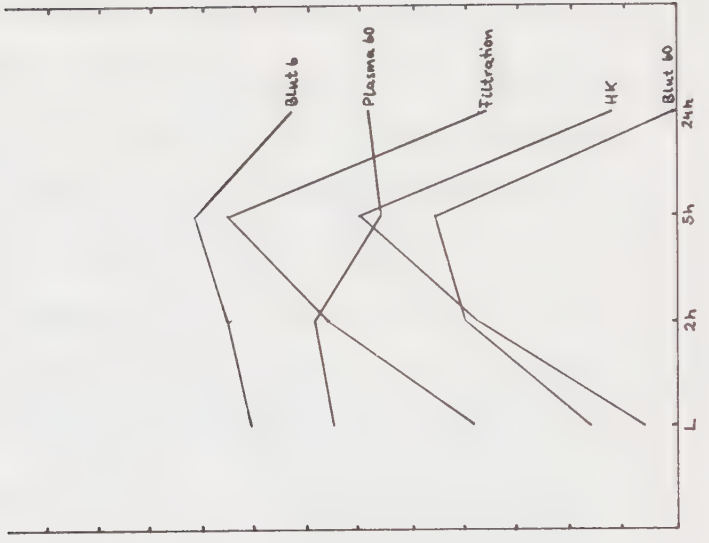
Durchgang I

Präparat: C

Patient: 1

Durchgang II

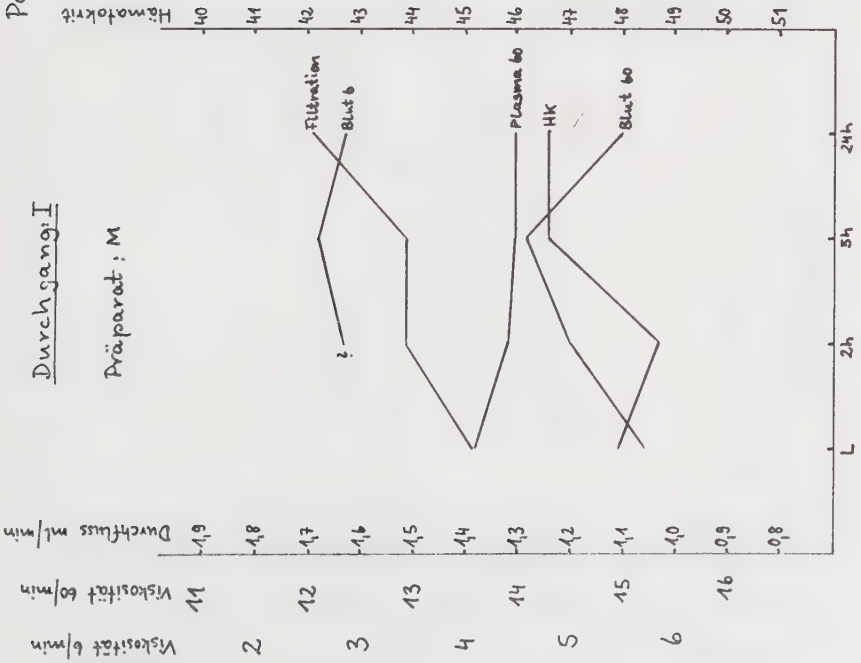
Präparat: U



Patient: 2

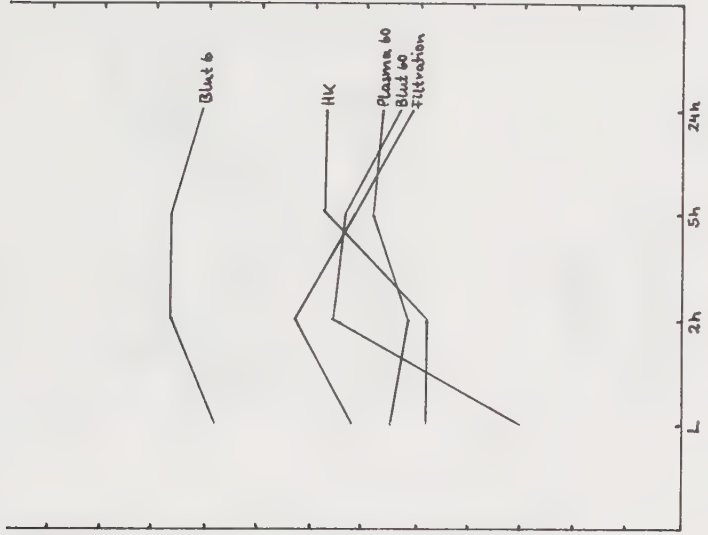
Durchgang: I

Präparat: M



Durchgang II

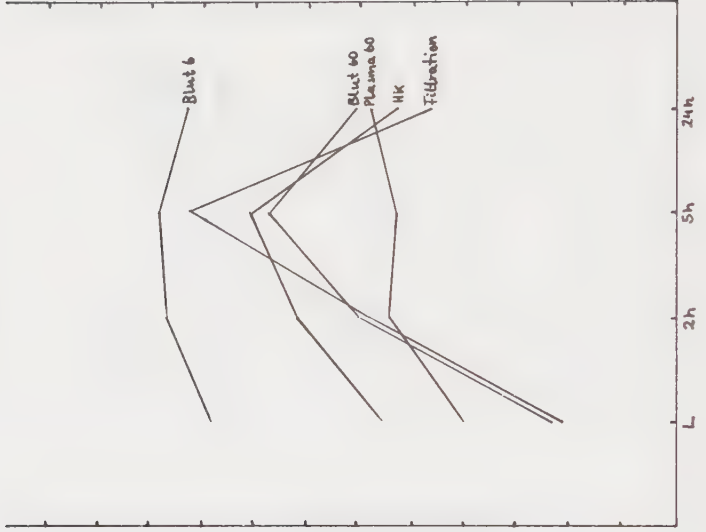
Präparat: J



Patient: 3

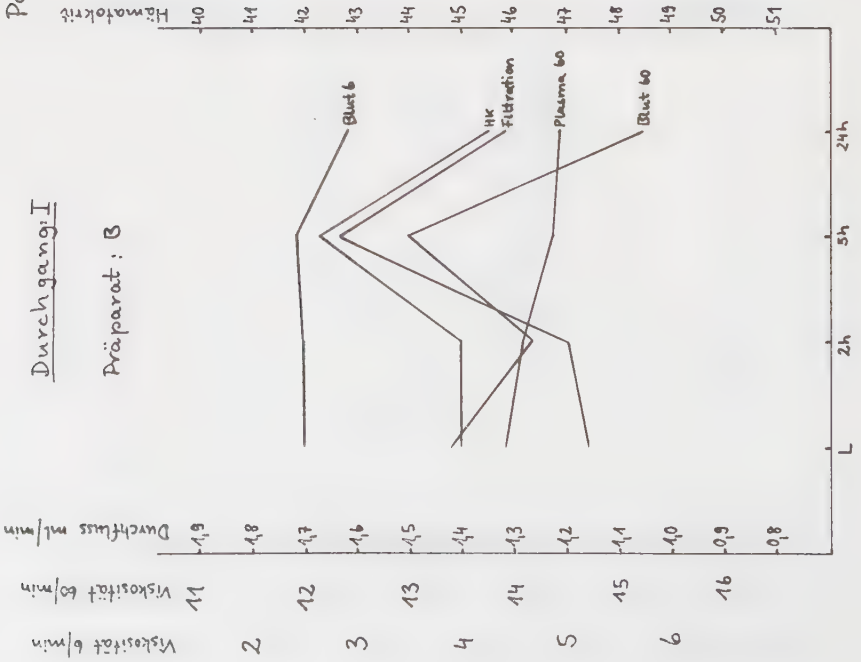
Durchgang II

Präparat: F



Durchgang I

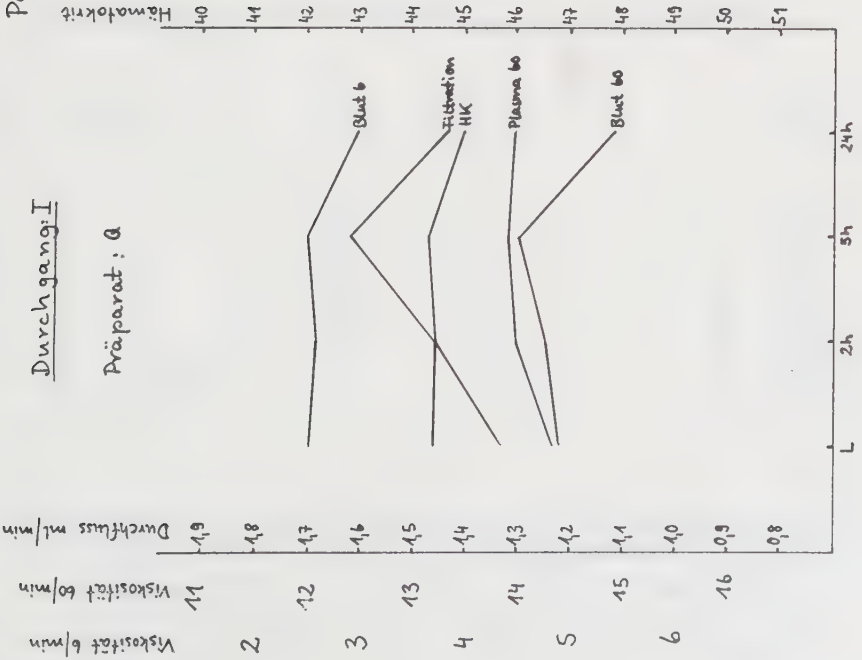
Präparat: B



Patient: 4

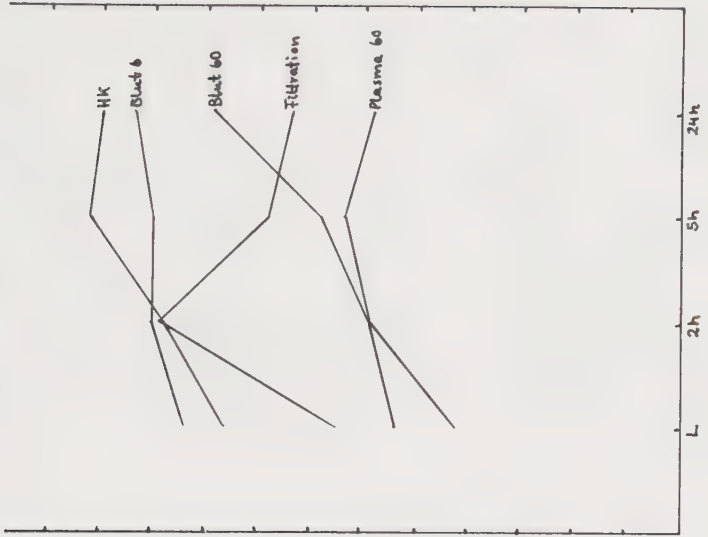
Durchgang: I

Präparat: a



Durchgang II

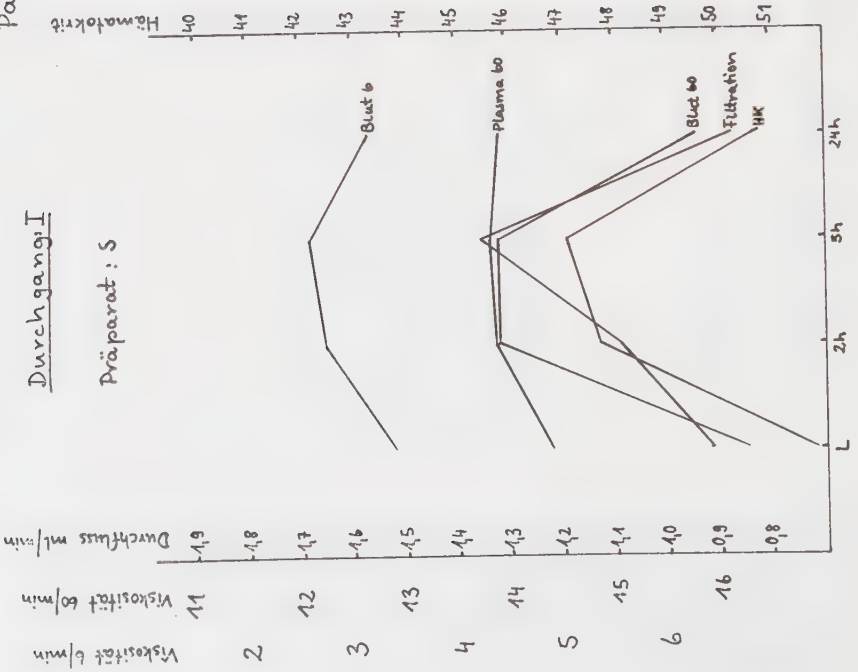
Präparat: Z



Patient: 5

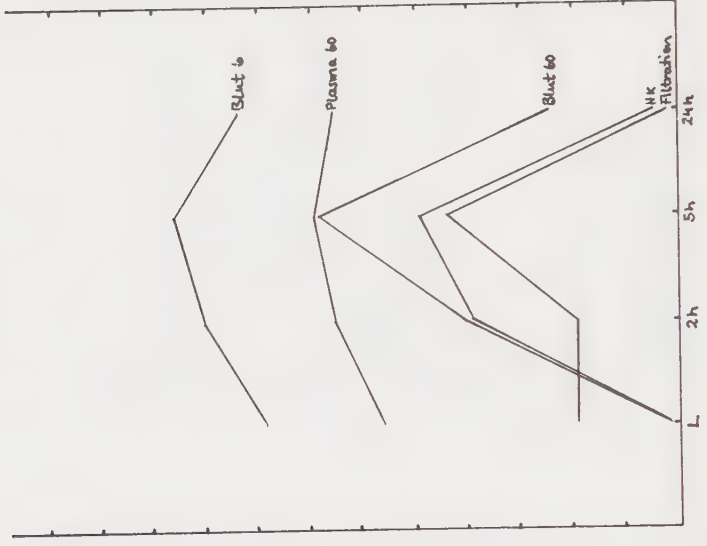
Durchgang I

Präparat: S



Durchgang II

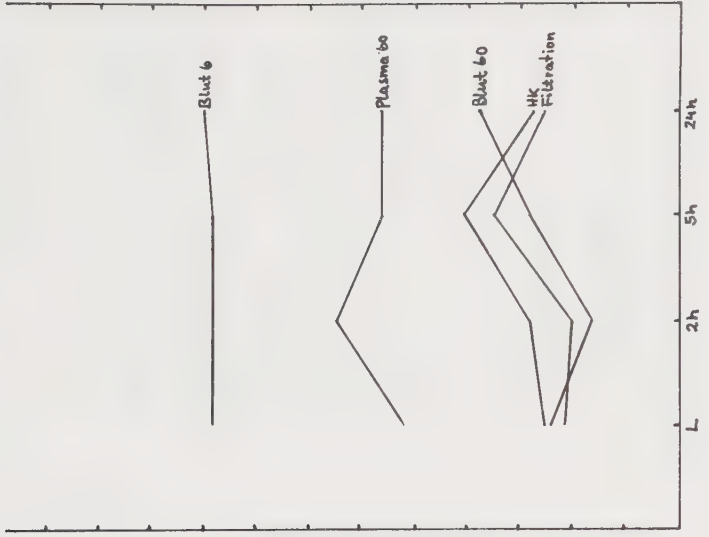
Präparat: D



Patient: b

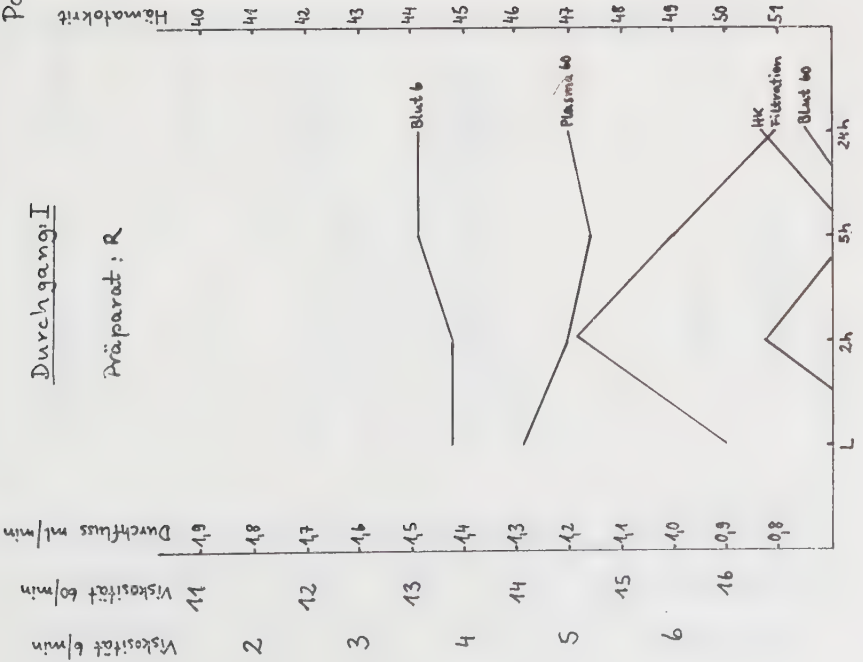
Durchgang II

Präparat: N



Durchgang I

Präparat: R

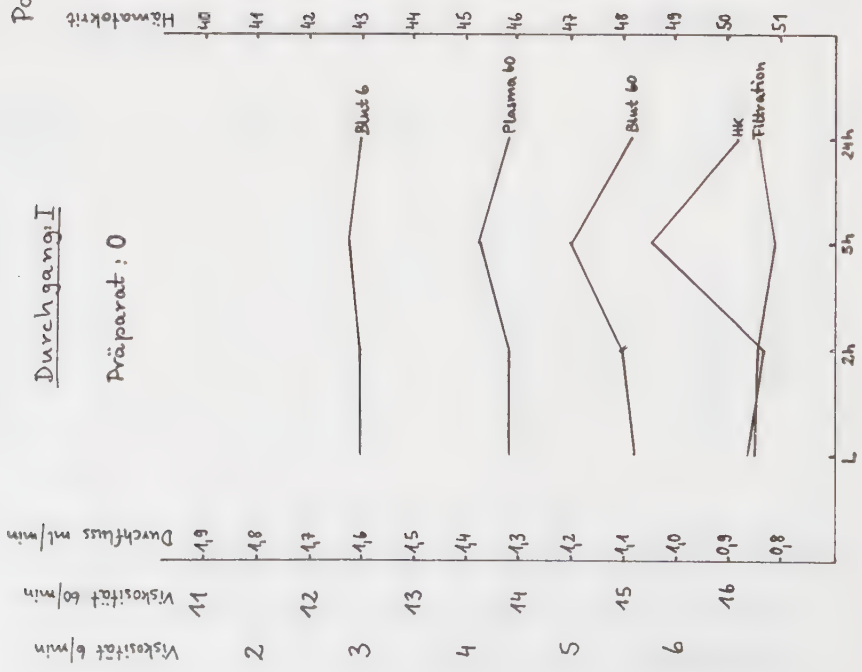


Viskosität 6/min
Durchfluss ml/min

Patient: 7

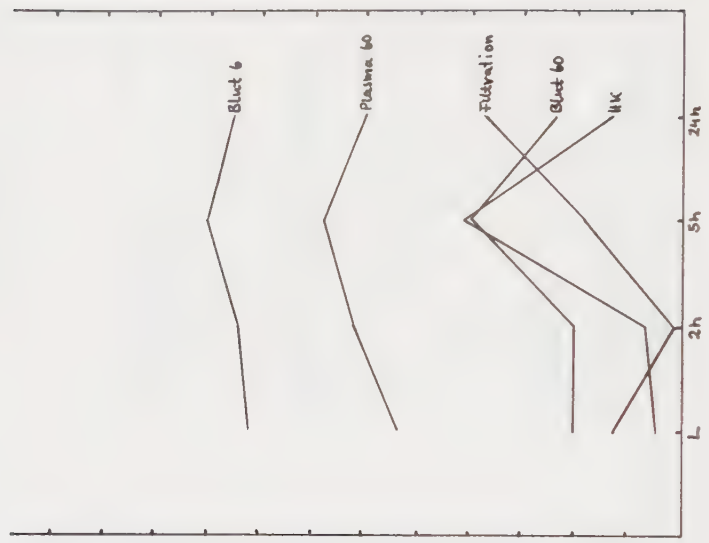
Durchgang I

Präparat: O



Durchgang II

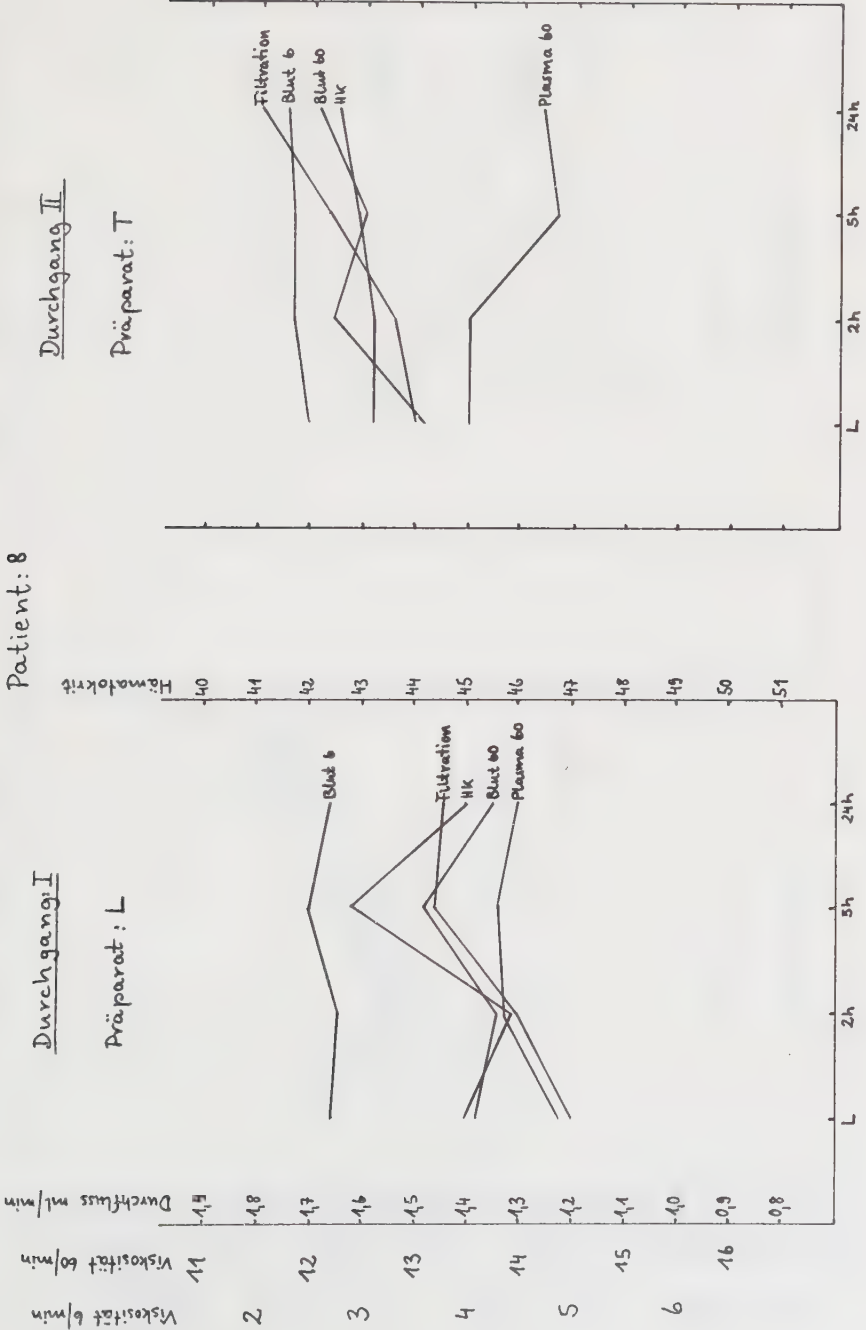
Präparat: A



Patient: 8

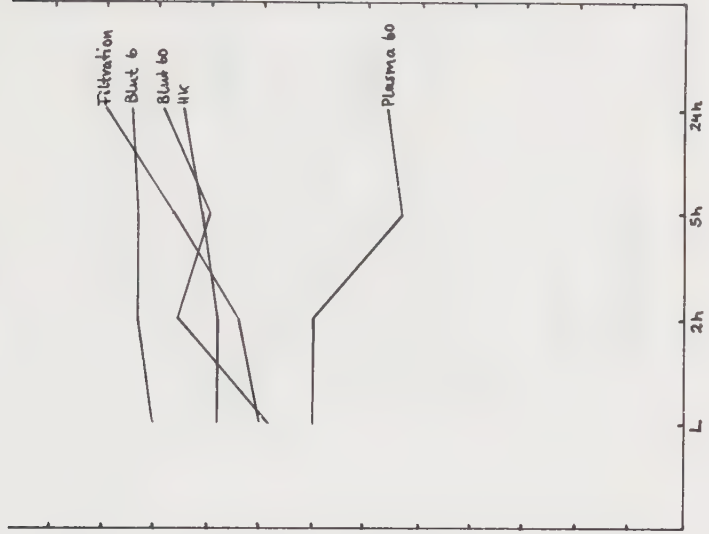
Durchgang: I

Präparat: L



Durchgang: II

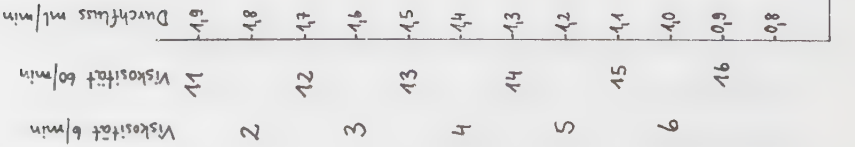
Präparat: T



Patient: 9.

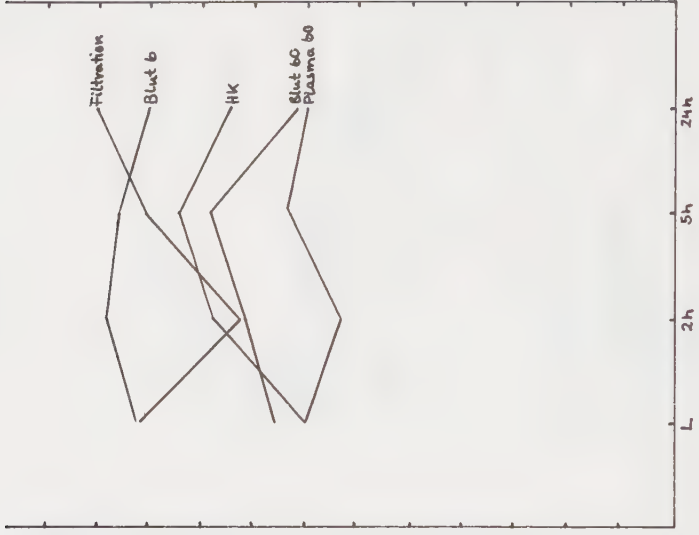
Durchgang: I

Präparat: E



Durchgang: II

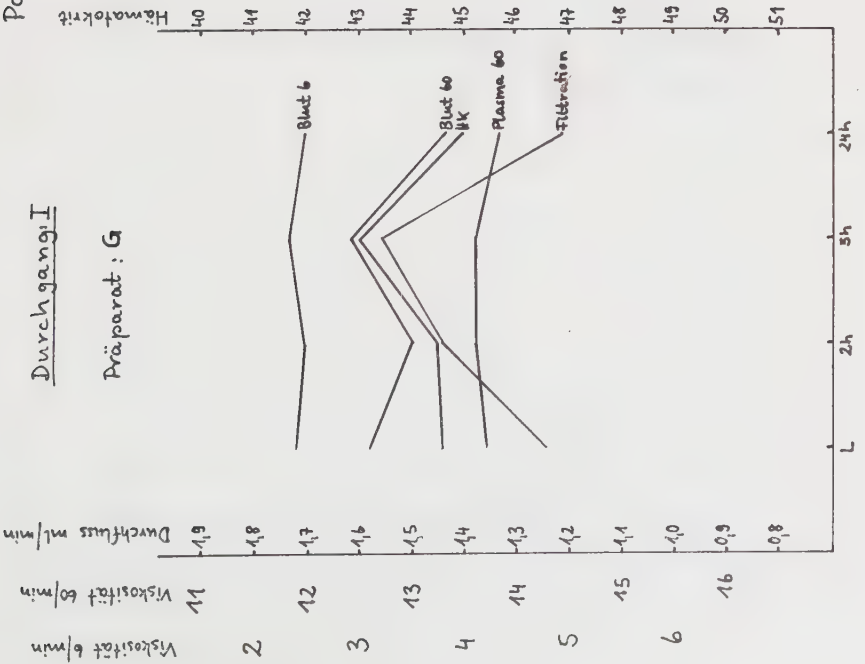
Präparat: P



Patient: 10

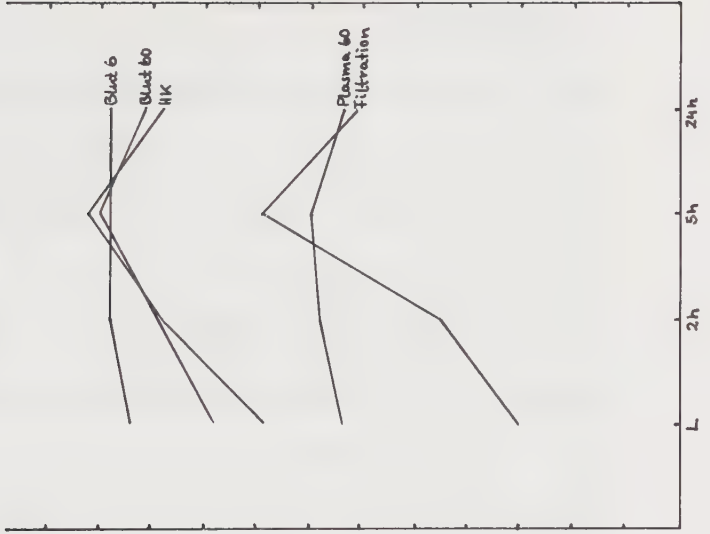
Durchgang I

Präparat: G



Durchgang II

Präparat: K



5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war der Versuch zu prüfen, ob Trental 400 als orales Medikament in der dargebotenen Dosis eine signifikante Verbesserung der Blutviskosität hervorruft und damit die Mikrozirkulation verbessert. In den in dieser Arbeit durchgeführten Versuchen kann ein solcher Effekt nicht sicher nachgewiesen werden. Durch die relativ großen Hämokritveränderungen bei den verschiedenen Blutentnahmen wurde natürlich die Fließeigenschaft des Blutes positiv verändert, jedoch war es nicht möglich, bei diesem Doppelblindversuch sicher zwischen Verum und Placebo zu unterscheiden. Vielleicht wäre ein besserer Erfolg damit zu erzielen, daß die Patienten unter stationären Bedingungen teilnehmen könnten und standardisierte Mahlzeiten einnehmen würden. Sicherlich wäre auch ein Versuch mit erhöhter Dosis von Trental zu empfehlen.

6. Literatur

- 1 Bollinger, A., Berchtold, P., Berger, W.: Untersuchung der Blutviskosität bei Diabetikern. Praxis 58 1104-07 1969
- 2 Putnam, T.C., Kevy, S.V. and Replogle, R.L.: Factors influencing the viscosity of blood. Surg Gynec Obstet 124 547-52 1967
- 3 Eisenberg, S. Changes in blood viscosity, hematocrit-value and fibrinogen concentration in subjects with congestive heart failure. Circulation 30 686-93 1964
- 4 Eisenberg, S. Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction. Circulation 33 Suppl. 2 10-14 1966
- 5 Skovborg, F., Nielsen, A.A.V., Schlichtkrull, J. und Ditzel, J.: Blood viscosity in diabetic patients. Proc. 4 European conference on microcirculation, Cambridge 1966. Karger, New York/Basel 1967p 508
- 6 Hess, H. und Frost, H.: Rauchen und arterielle Verschlußkrankheiten. Fortschr. Med. 86 841 1968
- 7 Gelin, L.E., Kerstell, J. and Svanberg, A.: The effect of dietary fat on whole-blood and plasma viscosity in normal and hypercholesteremic subjects. Acta Med. Scand. 181 41-5 1967
- 8 Chmiel, H., Thurston, G.B., Effert, S.: The clinical importance of viscoelasticity of blood for disturbances of microcirculation. Proc. european Soc. for microcirculation Göteborg 1976
- 9 Strömer, B., Chmiel, H., Potthoff, D., Kremer, K.,

- Bruster, M.: Viskositätsuntersuchungen an gesundem und pathologischen menschlichen Blut im Bereich niedriger Beanspruchung. 2expt.Chir.6 1973 327-247
- 10 Fahraeus, R., Lindquist, T.: The viscosity of blood in narrow capillary tubes. Am. J. Physiol. Vol 96 1931 S 562
- 11 Schmuderer, R. Untersuchungen über den Einfluß von Risikofaktoren der obliterierenden Angiopathie auf die Blutviskosität. Dissertation München 1974
- 12 Hess, H. Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender Angiopathien. Fortschr. Med. München 1970
- 13 Ehrly, A.M. Rheologically induced impairments of the muscular microcirculation: a new pathophysiological concept of intermittend claudication. Proc. 9th Intern. Congr. angiol. Florenz 1974
- 14 Ehrly, A.M. 1975 Beeinflussung der Verformbarkeit der Erythrozyten durch Pentoxifyllin. Med.Welt 26 2302
- 15 Gray, S.D., Lundvall, J., Mellander, S.: Regional hyperosmolarity in relation to exercise hyperemia. Acta physiol. scand. 73, 11 1968
- 16 Baumann, J.C. Über die unterschiedliche periphere Wirksamkeit von BL191 bei Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen und nicht eingeschränkter Durchblutung im akuten Experiment. Trental Symposium, Frankfurt 1971
- 17 Hirsch, W., Woschée, G.J. Klinische Erfahrungen mit dem Xanthinderivat BL191 bei zentralen und peri-

- pheren Durchblutungsstörungen.
- 18 Lehrach, F., Müller, R.: Zusammenfassender Bericht
über die klinische Prüfung des Vasotherapeuti-
kums BL191. Trental Symposion 1971 Frankfurt
 - 19 Arzneimittelforschung Publikationsorgan der Paul-
Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie. 21. Jahrg.
Heft 8 8/71
 - 20 Pependiker, K., Boksay, I., Bollmann, V.: Arzneimit-
telforschung Drug research 21 1160-1171 1971
 - 21 Mohler, W. und Söder, A. Arzneimittelforschung Drug
research 21 1159
 - 22 Krawkow, N., Pflügers Arch. 151, 583 (1913)
 - 23 Meyer, R. Th. Helv. Med. Acta Suppl. 7, 18 1941
 - 24 Lipschitz, W. L., Hadidian, Z., Kercesar, A. J. Phar-
macol. exp. ther. 79, 97 (43)
 - 25 Sonderdruck aus Arzneimittelforschung Drug re-
search 21, 1159-1171, 1174-1177 1971
 - 26 Arzneimittelforschung 22 1933-37, 1972 Pharmako-
kinetische Untersuchungen nach oraler Verabrei-
chung von BL191 an Ratten, Hunden und Menschen
 - 27 Hinze, H.-J., Grigoleit, H.-G., Rethy, B. Zur Bio-
verfügbarkeit und Pharmakokinetik von Pentoxi-
fyllin aus Trental 400 am Menschen. Übersetzung
aus Pharmatherapeutika 76, 1, 160
 - 28 Sonderdruck aus Arzneimittelforschung Drug re-
search 22 1492-95 1972
 - 29 Sutherland, E. W., Rall, T. W. J. Amer. Chem. Soc. 79
3608 1957
 - 30 Stefanovich, V., Jarvis, P., Grigoleit, H.-G. Med.

Welt 26 2230 1975

- 31 Arzneimittelforschung Drug research 20 1485-1488
1970 von Kurt Popendiker: Die Wirkung von BL191
auf die Herzfrequenz nach Gabe von Propanolol
und Adenosin
- 32 Nakao, M. In H. Yosikawa und S. M. Rapoport (Eds.)
Cellular and molecular biology of erythrocytes.
Urban und Schwarzenberg München 1974
- 33 Schultes, E. et al. Drug research
- 34 Schultes, E., Popendiker, K., Doerr, B. I., Leusch-
ner, F. Arzneimittelforschung Drug research 21
1456-53 1971 Die Verträglichkeit von BL191 im
Tierversuch
- 35 Drug research wie 34
- 36 Reid, H. L., Barnes, A. J., Lock, P. J., Dermandy, J. A.
and Dermandy, T. L. 1976 A single method for measuring
erythrocyt deformability. J. clin. Pathol. 10, 855
- 37 Reid, H. L., Dermandy, J. A., Barnes, A. J., Lock, P. J.
and Dermandy, T. L.: Impaired red cell deformabili-
ty in peripheral vascular disease. Lancet, 1 666
- 38 siehe 8
- 39 siehe 9

Lebenslauf

Ich wurde am 4. Juni 1951 als Sohn des Facharztes Dr. Fritz Moser und seiner Ehefrau Sibylle, geb. Schlicker, in Augsburg geboren. Nach dem Besuch der Volksschule an der Gebelestraße in München wechselte ich an das Oskar-von-Miller-Gymnasium. Dort bestand ich im Jahre 1970 das Abitur. Anschließend leistete ich die Wehrdienstzeit in der Funkkaserne in München ab. Dann begann ich mit dem Studium an der Ludwig Maximilians-Universität. Nach zwei Semestern Physik fing ich mit dem Studium der Medizin an. Am 5.11.1979 bestand ich die ärztliche Prüfung und erhielt anschließend die Approbation als Arzt. Seit Anfang des Jahres 1980 bin ich als Assistenzarzt im Krankenhaus Pfaffenhofen tätig.

